

LE SYNDROME DE REGRESSION CAUDALE

A propos d'une observation

AVEC ETUDE DES MALFORMATIONS OSSEUSES
DES ENFANTS NES DE MERE DIABETIQUE

THÈSE

pour le Doctorat d'Etat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1974

par

Françoise VERNHES

C.E.S. de Pédiatrie

Membres du Jury

MM. A. DALOUS

Président

P. ROCHICCIOLI

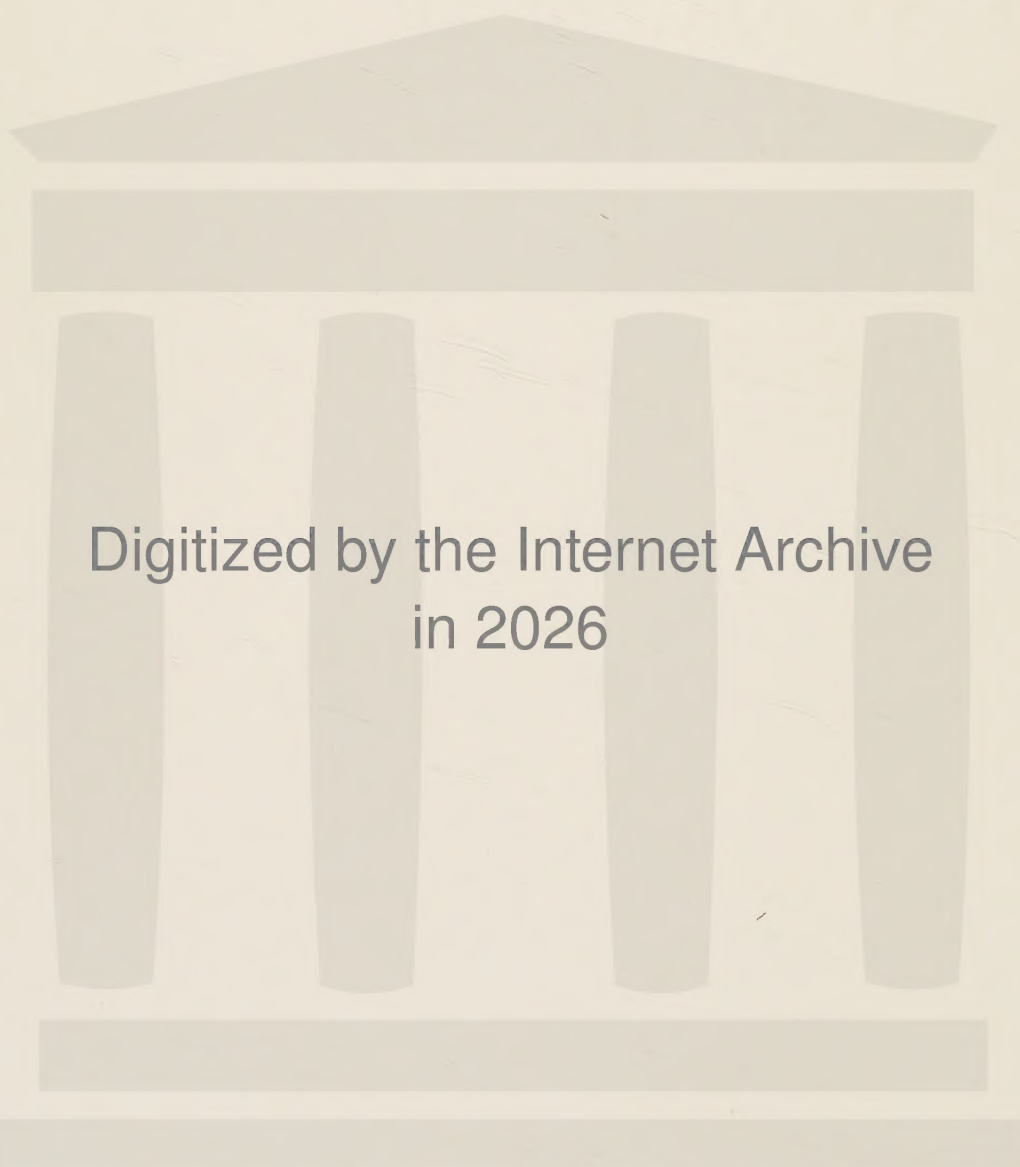
J. GHISOLFI

PH. BARTHE

Assesseurs

A. JOVER

Suppléant



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546614_0020

LE SYNDROME DE REGRESSION CAUDALE

A propos d'une observation

AVEC ETUDE DES MALFORMATIONS OSSEUSES
DES ENFANTS NES DE MERE DIABETIQUE

THÈSE

pour le Doctorat d'Etat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1974

par

Françoise VERNHES

C.E.S. de Pédiatrie

Membres du Jury

MM. A. DALOUS

Président

P. ROCHICCIOLI

J. GHISOLFI

PH. BARTHE

Assesseurs

A. JOVER

Suppléant

LE SYNDROME DE RÉGRESSION CAUDALE

A propos d'une observation

AVEC ÉTUDE DES MALFORMATIONS OSSEUSES
DES ENFANTS NÉS DE MÈRE DIABÉTIQUE

THÈSE

pour le Doctorat d'État en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le 10 Juin 1976



Françoise VERNIER

C.N.S. - Paris

Président

MM. A. DALOZ

R. ROCHICOT

J. CHÉROL

MM. MARTIN

Suppléant

A. JOVER

Membres du Jury

UNIVERSITE PAUL SABATIER

Président de l'Université
1^{er} Vice-Président
2^e Vice-Président

M. LARENG
M. MATHIS
M. MARI IN

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales M. BOLLINELLI
Toulouse-Purpan
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales M. ENJALBERT
Toulouse-Rangueil

HONORARIAT

Doyen honoraire	M. CALVET
Doyen honoraire	M. BRUSTIER
Doyen honoraire	M. LAZORTHES
Professeur honoraire	M. VALLOIS
Professeur honoraire	M. TAPIE
Professeur honoraire	M. DELAS
Professeur honoraire	M. RISER
Professeur honoraire	M. BUGNARD
Professeur honoraire	M. VINCENT
Professeur honoraire	M. MOREL
Professeur honoraire	M. BOUISSET
Professeur honoraire	M. CALMETTES
Professeur honoraire	M. THOMAS
Professeur honoraire	M. LAGROT
Professeur honoraire	M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire	M. FABRE P.
Professeur honoraire	M. JAHIER
Professeur honoraire	M. SENDRAIL
Professeur honoraire	M. PONS
Professeur honoraire	M. SOREL

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologie	M. DARDENNE	Purpan
Clinique Médicale Sud	M. GADRAT	Purpan
Clinique Chirurgicale	M. GEDEON	Rangueil
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. POULHES	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMOUD	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	M. PASQUIE	Purpan
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologie	M. FICAT	Rangueil
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	M. ENJALBERT	Rangueil
Cliniques des Maladies Cutanées et Syphilitiques	M. BAZEX	Purpan
Clinique des Maladies des Voies urinaires	M. LHEZ	Rangueil
Cliniques des Maladies Infectieuses	M. ARMENGAUD	Purpan
Clinique Médicale Infantile A	M. DALOUS	Purpan

Clinique Médicale Infantile B	M. REGNIER	Purpan
Clinique de Neuro-Chirurgie	M. LAZORTHES G.	Rangueil
Clinique Neurologique et Psychiatrie	M. GERAUD	Rangueil
Clinique Obstétricale	M. PONTONNIER	Rangueil
Clinique Odonto-Stomatologique	M. CADENAT	Rangueil
Clinique Ophtalmologique	M. DEODATI	Rangueil
Clinique O.R.L. et Chirurgie maxillo-faciale	M. CLAUX	Rangueil
Clinique de Pneumo-phthisiologie	M. DELAUDE	Purpan
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIE R.	Purpan
Accouchement et Obstétricie Sociale	M. MONROZIES	Purpan
Anatomie	M. BASTIDE	Purpan
Anatomie Pathologique	M. FABRE J.	Purpan
Anatomie Appliquée	M. JUSKIEWENSKI	Rangueil
Anesthésie et Réanimation	M. LARENG L.	Purpan
Bactériologie et Virologie	Mme ENJALBERT	Rangueil
Biophysique Médicale A	M. AUVERGNAT	Purpan
Biophysique Médicale B	M. BRU	Rangueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. CALAZEL	Rangueil
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE P.	Purpan
Electro-Radiologie	M. ROULLEAU	Rangueil
Embryologie Générale	M. BROUSSY J.	Purpan
Hématologie	M. BIERME	Rangueil
Histologie	M. BIMES	Rangueil
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	M. DENARD	Purpan
Hygiène et Médecine Sociale	M. MONNIER	Purpan
Immunologie	M. DUCOS	Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail	M. GREZES-RUEFF	Purpan
Pathologie Chirurgicale	M. DAMBRIN	Purpan
Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	M. BOULARD	Purpan
Pathologie Médicale	M. RIBAUT	Purpan
Physiologie	M. BESSOU	Purpan
Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. BAISSET	Rangueil
Sémiologie et Clinique Médicale	M. LAPORTE J.	Purpan
Thérapeutique	M. DARNAUD	Rangueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique	M. BOUISSOU	Rangueil
Biochimie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY	Rangueil
Dermatologie-Vénérologie	M. DUPRE	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. GUILHEM	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. PLANEL	Purpan
Neurologie et Neuro-Psychologie	M. RASCOL	Purpan
Physiologie et Pharmacologie	M. MONTASTRUC	Purpan
Pneumo-Phthisiologie	M. MIGUERES	Rangueil
Médecine Interne	M. LE TALLEC	Rangueil
Psychiatrie	M. GAYRAL	Purpan
Ophtalmologie	M. BEC	Purpan

Médecine Générale	M. ARLET	Rangueil
Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO J.	Purpan

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.B.	Purpan
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE Pierre	Rangueil
Carcinologie	M. ESTRADÉ	Purpan
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN	Rangueil
Chirurgie Générale	M. ESCAT J.	Rangueil
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Purpan
Chirurgie Infantile	M. GAUBERT	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE	Purpan
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BES	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI	Purpan
Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC	Rangueil
Médecine Générale	M. RIBET	Rangueil
Médecine Interne	M. FEDOU R.	Purpan
Neurologie	M. GUIRAUD-CHAUMEL	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique	M. UTHEZA	Purpan
Parasitologie	M. LARROUY	Purpan
Physiologie	M. GERAL	Rangueil
Physiologie	M. PAGES B.	Purpan
Radiologie	M. COMBES	Purpan

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et Organogénèse	M. BECUE	Rangueil
Anatomie Pathologique	M. RUMEAU J.L.	Rangueil
Anesthésiologie	M. VIRENQUE C.	Rangueil
Bactériologie-Virologie	Mme DIDIER	Rangueil
Biophysique	M. REGIS	Rangueil
Biophysique	M. GUIRAUD R.	Purpan
Cancérologie	M. CARTON M.	Rangueil
Cardiologie	M. BERNADET	Rangueil
Cardiologie	M. BOUNHOURE	Rangueil

Chirurgie Générale	M. GOUZI	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER G.	Rangueil
Hépatogastro-entérologie	M. PASCAL	Purpan
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP	Purpan
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang	M. COLOMBIES	Purpan
Médecine Interne	M. GALINIER	Purpan
Médecine du Travail	M. PUJOL M.	Purpan
Néphrologie	M. CONTE J.	Purpan
Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y.	Rangueil
O.R.L.	M. LACOMME	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie Plastique et Reconstructive	M. GAY	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. BARTHE Ph.	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. GHISOLFI	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-phthisiologie	M. ALBAREDE J.L.	Purpan
Pneumo-phthisiologie	M. JOVER	Rangueil
Physiologie	M. BESOMBES	Purpan
Psychiatrie	M. MORON	Rangueil
Radiologie	M. MANELFE	Rangueil
Radiologie	M. PUTOIS	Purpan
Rhumatologie	M. FOURNIE A.	Purpan
Rééducation Fonctionnelle et Hydrologie		
Stomatologie	M. FABIE	Rangueil
Thérapeutique, Réanimation Médicale	M. SALVADOR	Purpan
Urologie	M. PONTONNIER F.	Purpan

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale	M. SOUQUET	Purpan
Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES	Purpan
Obstétrique	M. ESPAGNO G.	Rangueil

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université	M. PRINEAU
------------------------------------	------------

Liste arrêtée le 8 Avril 1974

LE SYNDROME DE REGRESSION CAUDALE

A propos d'une observation

Avec étude des malformations osseuses des enfants nés de mère diabétique.

A LA MEMOIRE DE MES PARENTS

A MES SOEURS, A MON FRERE

A MA BELLE-SOEUR, A MES BEAUX-FRERES

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur A. DALOUS
Professeur de Clinique Médicale Infantile
Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez toujours accueillis avec bienveillance
dans votre Service ; vous nous faites le grand honneur
d'accepter la présidence de notre jury de thèse.
Veuillez trouver ici l'expression de notre admiration
et de notre respectueuse gratitude.

A notre Jury de Thèse

Monsieur le Professeur P. ROCHICCIOLI
Maître de Conférences Agrégé de Pédiatrie Génétique Médicale.
Médecin des Hôpitaux.

Vous avez inspiré et guidé ce travail. Nous avons
apprécié votre grande compétence et votre généreuse
disponibilité.

Nous vous exprimons ici, avec nos plus sincères
remerciements, le témoignage de notre profonde
admiration.

Monsieur le Professeur J. GHISOLFI
Maître de Conférences Agrégé de Pédiatrie.

Nous avons apprécié au cours de nos études de
Pédiatrie votre enseignement et votre générosité.
Nous tenons à vous exprimer notre reconnaissance
de bien vouloir juger notre travail et nous vous
prions de trouver ici le témoignage de notre atta-
chement.

Monsieur le Professeur Ph. BARIHE
Maître de Conférences Agrégé de Pédiatrie

Vous nous faites un grand honneur en acceptant
de siéger à notre jury.

Nous vous exprimons ici toute notre gratitude et
vous adressons nos plus vifs remerciements.

Monsieur le Professeur A. JOVER
Maître de Conférences Agrégé de Pneumophtisiologie
Médecin des Hôpitaux.

Nous vous remercions d'avoir bien voulu accepter
de participer à notre jury de thèse et vous exprimons
toute notre profonde reconnaissance.

P L A N

I- INTRODUCTION

II- OBSERVATION

III- EPIDEMIOLOGIE

- A)- Etude générale de la fréquence des malformations chez les enfants nés de mère diabétique par rapport à la population normale.
- B)- Etude chez ces enfants de la fréquence des malformations osseuses par rapport aux autres malformations.

IV- LE SYNDROME DE REGRESSION CAUDALE

- Définition, Historique
- Fréquence
- Clinique
- Embryologie
- Hypothèses pathogéniques
- Etude anatomo-pathologique

V- CONCLUSION

I - INTRODUCTION

L'étude des malformations osseuses des enfants nés de mère diabétique nous a paru d'un très grand intérêt pour plusieurs raisons :

- Tout d'abord par leur fréquence qui paraît non négligeable bien que les statistiques publiées à ce sujet soient divergentes selon les auteurs et les pays.
- Ensuite par l'existence d'un syndrome bien particulier qui représente à lui seul plus des 2/3 des malformations osseuses le syndrome caudal défini par DUHAMEL comme une agénésie du sacrum isolée ou coexistante avec une malformation de la partie inférieure de la colonne lombaire.

Aussi, nous nous attacherons plus spécialement à l'étude de ce syndrome.

Après une revue de l'embryogenèse de la région caudale, dans le but d'expliquer la coexistence des différentes anomalies rencontrées, nous envisagerons les différentes hypothèses pathogéniques qui ont été tour à tour invoquées. Parmi elles, les complications vasculaires sont principalement retenues.

Mais beaucoup de points restent encore à élucider sur l'étiopathogénie de ce syndrome qui a été décrit également chez des enfants de mère en état prédiabétique et même non diabétique.

Nous avons eu l'occasion d'observer dans le service de Médecine infantile C un cas de syndrome de régression caudale, et à l'occasion de cette observation nous avons repris les différents cas de la littérature.

II - OBSERVATION

L'enfant B.... Cyrille est né le 29.7.1972, par césarienne, d'une mère diabétique.

A la naissance, son poids est de 2,425 kg, sa taille de 33 cm et son périmètre crânien également de 33 cm.

A)- Cliniquement :

L'enfant présente d'importantes malformations de la partie inférieure du corps :

- On note une hypoplasie bilatérale et symétrique des deux membres inférieurs, avec une attitude en tailleur irréductible.
- Il existe également une hypoplasie du bassin. La pièce lombosacrée est absente, le bassin très rudimentaire.
- L'examen clinique montre une paraplégie avec absence des réflexes ostéo-tendineux et une absence de mobilité spontanée. Il n'y a pas de réflexe anal.
- Au niveau de l'extrémité céphalique, on note un certain degré de dysmorphisme avec essentiellement un prognatisme.

Au syndrome dysmorphique s'ajoutent des anomalies viscérales : hépatomégalie et cardiomégalie avec un petit souffle systolique mésocardiaque. Les pouls fémoraux sont faibles.

A noter un ictère physiologique important avec 17,1 mg% de bilirubine indirecte le 3.8.1972.

Le groupe de l'enfant est A Rhésus +, le test de Coombs direct négatif.

B)- Du point de vue radiologique :

Il existe :

- Une agénésie sacro-coccygienne
- Une absence des 2ème, 3ème, 4ème et 5ème vertèbres lombaires
- Une très importante hypoplasie du bassin.

Les clichés confirment en outre l'hypoplasie des membres inférieurs dont les différentes pièces sont toutefois présentes.

- On note l'existence de 13 côtes des deux côtés.
- La mâchoire est particulière par l'existence d'anomalies lacunaires qui évoquent l'aspect d'un chérubinisme.

C)- Du point de vue biologique :

- Formule Numération sensiblement normale
- Electrolytes normaux
- Bilan d'hémostase normal.
- On note quelques anomalies à l'électrophorèse :

Le 15.8.1972 :

(Protides totaux .. :	51 g %.
(Alb umine	60 %
(Globuline 1	3,5
(Globuline 2	14
(Béta	15
(Gamma	7,5

Le calcium, le glucose, le phosphore sont également perturbés :

(Calcium	54 mg/litre
(Glucose	0,66 g/litre
(Phosphore	91

Les différents paramètres se sont normalisés relativement vite sous l'effet du traitement correctif.

Le taux de la bilirubine a diminué progressivement sous gardénal et photothérapie.

DATES	Bilir. Totale	Bilir. Directe	Bilir. Indirecte
2.8.1972	17,7 mg%	0,8 mg%	16,9 mg %
3.8.1972	18 mg%	0,9 mg%	17,1 mg %
5.8.1972	17 mg%	0,9 mg%	16,1 mg %
9.8.1972	13,2 mg%	1,1 mg%	12,1 mg %

Les sérologies de la rubéole et de la toxoplasmose se sont révélées négatives, ainsi que la recherche de cellules à inclusions cytomégalytiques dans la salive et les urines.

Le caryotype est normal : de 46 chromosomes de sexe masculin sans anomalie structurale.

La chromatine sexuelle est négative.

D)- A l'électromyographie :

1)- Aucune activité volontaire ou spontanée est enregistrée dans les jambes droite et gauche, dans le quadriceps droit et dans les ischio jamb iers droit et gauche.

2)- Par contre, dans le quadriceps gauche, on enregistre une activité myoélectrique très peu ample, très pauvre d'où émerge parfois une unité motrice élargie d'allure neurogène (Dr. BENALET).

E)- Etude des antécédents et de la fratrie :

Il s'agit du 7ème enfant d'une mère diabétique. Tous les membres de la fratrie sont normaux.

Le début de la conception remonte à la 1ère semaine du mois de Décembre.

Comme prise médicamenteuse par la mère, on peut noter :

- Un antibiotique : le Triacétyloléandomycine (le T.A.O.) pris fin Décembre pendant 5 jours ;
- D'autre part, prise vers le 3ème mois de Déméthyl-Biguanide (Glucophage).

III - EPIDEMIOLOGIE

A)- Etude générale de la fréquence des malformations chez ces enfants par rapport à la population normale.

L'étude de la fréquence des malformations congénitales en général, chez les enfants de mère diabétique a soulevé de nombreuses discussions.

En effet, les statistiques publiées à ce sujet sont très divergentes selon les pays et à l'intérieur même d'un pays. Selon les différents auteurs, la fréquence globale des malformations varie du simple au triple. A. RUBIN et D. MURPHY (82) se penchant sur ce problème, ont expliqué que l'incidence évaluée des malformations congénitales est influencée par un certain nombre de facteurs :

- 1)- La définition des malformations congénitales
- 2)- La source des statistiques,
- 3)- La personne qui a diagnostiqué la malformation,
- 4)- La méthode employée pour arriver au diagnostic, c'est à dire : inspection, radiologie, etc...
- 5)- L'âge de l'enfant au moment où le diagnostic est fait,
- 6)- Si l'enfant est vivant ou mort au moment de l'examen,
- 7)- Enfin, l'incidence des autopsies.

A ces sept facteurs qui sont source de difficultés, dans l'interprétation des résultats, on peut en ajouter deux :

- D'une part, l'importance de la série étudiée,
- D'autre part, celle de la série témoin.

Pour ces deux auteurs, les malformations ne sont pas plus fréquentes chez les enfants de mère diabétique que chez les enfants de mère normale. Cette thèse fut combattue par PEDERSEN et coll. qui réalisèrent une remarquable étude, publiée en 1964, répondant à tous les arguments avancés par RUBIN et MURPHY.

PEDERSEN (75) a étudié 853 enfants dont le poids de naissance était supérieur à 1000 grammes nés de mère diabétique à la maternité de Rigshospitalet de Copenhague entre le 1er Janvier 1926 et le 30 Septembre 1963. Comme sujets témoins, les auteurs ont utilisé les résultats d'une étude faite par ZACHAU, CHRISTYANSEN et coll. dans la même maternité pendant une période de six mois 1959-1960.

PEDERSEN a défini clairement ce qu'il appelait malformations : ont été retenues, les anomalies présentes à la naissance et visibles à l'oeil nu. Il a éliminé toutes les autres anomalies minimales. Fait important : seules les malformations relevées avant le 10ème jour de la vie ont été retenues. Ces malformations ont été classées en 4 groupes :

- 1)- Les anomalies fatales : définies comme celles qui entraînent la mort in utéro ou la mort rapide après la naissance.
- 2)- Les malformations majeures comprennent pour une part les malformations fatales et pour une autre part les malformations susceptibles de retentir sérieusement sur la santé de l'individu.

- 3)- Les malformations mineures sont celles susceptibles d'entraîner une gêne esthétique ou fonctionnelle compatible avec une vie à peu près normale.
- 4)- Les malformations multiples sont celles qui intéressent plusieurs organes chez le même enfant.

Les résultats trouvés par PEDERSEN sont résumés dans le tableau ci-contre :

	Enfants de mère non diabétique		Enfants de mère diabétique	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
Enfants étudiés	1 212		853	
Malformations	26	2,1 %	55	6,4 %
Malformations majeures	14	1,2 %	44	5,2 %
Malformations mineures	12	1,0 %	11	1,2 %
Malformations fatales	4	0,3 %	18	2,1 %
Malformations multiples	3	0,2 %	14	1,6 %

On trouve une différence analogue entre les deux groupes d'enfants autopsiés : sur 82 nourrissons nés de mère diabétique on trouve 19,5 % de malformations congénitales alors qu'au cours des 2238 autopsies de nourrissons de mères non diabétiques, 6,6 % avaient des malformations congénitales.

Ainsi de cette très importante étude on peut conclure que les malformations congénitales strictement définies et comparées sont trois fois plus fréquentes chez les enfants de mère diabétique.

Les malformations mortelles ou multiples sont également trois fois plus fréquentes. Par contre, il n'y a pas de différence significative dans la fréquence des malformations mineures.

B)- Etude de la fréquence des malformations osseuses par rapport aux autres malformations.

Il existe de très grandes différences dans les types de malformations rapportées par les divers centres diabétologiques. Mais pour la totalité des cas publiés, nous avons trouvé dans l'ensemble que les malformations osseuses étaient les plus fréquentes. Elles sont suivies par les malformations cardiaques, neurologiques et urogénitales.

Environ $\frac{2}{3}$ des anomalies squelettiques sont plus ou moins apparentées au " Syndrome de régression caudale ".

Fréquence des différents types de malformations observées chez les enfants de mère diabétique dans l'ensemble de la littérature.

Malformations squelettiques	37 %
Malformations cardio-vasculaires	24 %
Malformations du système nerveux central	14,5 %
Malformations génito-urinaires	12 %
Autres malformations viscérales	6 %
Bec de lièvre et fente palatine	4 %
Malformations cutanées	2 %

Pour FARQUHAR (23) ce sont les anomalies du système nerveux central qui dominant.

ANOMALIES	NOMBRE	FREQUENCE par rapport au nbre de malformations
SYSTEME NERVEUX CENTRAL - Anencéphalie - Méningo-myélocèle - Paraplégie - Infirmité motrice	4 1 2 1	29,6 %
SQUELETTE - Agénésie sacrée - Hémivertèbre thoracique - Vertèbres cervicales fusionnées - Pouce supplémentaire - Spondilolisthésies lombosacrées - Fente palatine + bec de lièvre - Autres anomalies	1 1 1 1 1 2 1	25,9 %
GENITO-URINAIRES - Aplasie rénale unilatérale - Hydronéphrose unilatérale	1 1	7 %
GASTRO-INTESTINALES	3	
CARDIO-VASCULAIRES - Canal artériel - S.S. persistant à 6 mois	1 1	7 %
OCULAIRES	2	
AUTRES	2	

Cet auteur fait remarquer que les malformations du système nerveux sont plus élevées en Angleterre , en Ecosse et en Irlande ; celles du coeur étant par contre, plus importantes aux Etats-Unis. En effet, pour HUBBEL et coll. (Boston) (41) les malformations cardio-vasculaires sont les plus fréquentes avec comme anomalies principalement retrouvées : communication interventriculaire, transposition des gros vaisseaux, canal artériel persistant, anomalie aortique.

Pour PEDERSEN également ce sont les anomalies cardio-vasculaires et surtout les anomalies squelettiques qui dominant. C'est à l'étude de ce dernier groupe de malformations que nous allons spécialement nous attacher et plus particulièrement au Syndrome de régression caudale.

IV - LES MALFORMATIONS OSSEUSES

Parmi ces malformations, le Syndrome de régression caudale est de loin le plus fréquent.

SYNDROME DE REGRESSION CAUDALE -

1)- HISTORIQUE

C'est DUHAMEL (1943) qui a désigné le premier sous ce nom une agénésie du sacrum isolée ou coexistante avec une malformation de la partie inférieure de la colonne lombaire. Mais c'est en 1852 que HOHL avait décrit pour la première fois l'agénésie sacro-coccygienne.

En 1924, FOIX et HILLEMAND décrivirent les signes cliniques associés. Ils nommèrent alors ce syndrome " dystrophie cruro-vesico-fessière

En 1959, BLUMEL et EVANS (5) décrivaient 50 cas d'agénésie sacro-coccygienne et évoquaient pour la première fois le rôle possible du diabète maternel.

La régression caudale chez les enfants de mère diabétique a été particulièrement étudiée par L. RUSNAK et G. DRISCOLL (Boston) (85) par W. LENZ (Munster) , MAIER (59), PASSARGE (73) et J. KULERA (Prague) (49).

2)- FREQUENCE

200 cas environ ont été publiés dans la littérature mondiale. Sa fréquence réelle pour l'ensemble des nouveaux-nés n'est pas connue. En Tchécoslovaquie sur 921 513 nouveaux-nés de mère non diabétique, on a

enregistré 5 cas de régression caudale soit : 0,0056/1000 ; statistique faite par KUCERA et LENZ en 1965 (49).

La notion de diabète n'est pas retrouvée dans tous les cas. Mais des études statistiques précises ont montré que cette anomalie était retrouvée 227 fois plus souvent chez des enfants de mère diabétique que chez des enfants d'une population prise au hasard.

MALFORMATIONS	FREQUENCE pour 1000		FREQUENCE de (1) par rapport à (2)
	(1) Enfant de mère diabétique	(2) Groupe de contrôle	
Régression caudale	1,27	0,0056	227
Autres malformations de la colonne	0,70	0,028	25
Arthrogrypose multiple	0,28	0,011	26

La série de B LUNEL, EVANS et EGGERS (1959) (5) prouve l'association statistique avec le diabète maternel : sur 60 cas de cette très rare agénésie sacrée, 7 étaient issus d'une mère diabétique alors qu'une grossesse ne concerne une femme diabétique que dans un cas sur 300 ou 400. Cela signifie donc qu'en cas d'agénésie du sacrum un diabète maternel se retrouve 42 fois plus souvent que chez un enfant pris au hasard.

PASSARGE et LENZ (74) en 1966 ont estimé que ce syndrome se rencontrait chez environ 1 % des enfants de mère diabétique.

3)- CLINIQUE

Sur le plan clinique, la forme majeure de ce syndrome est représentée par un monstre siréniforme ; les formes mineures beaucoup plus fréquentes par des modifications des dernières vertèbres du bassin et des membres inférieurs.

A)- Les malformations peuvent être limitées à la région sacro-coccygienne seule :

Elles ont été classées en 3 groupes distincts :

- 1)- Les agénésies sacro-coccygiennes partielles dans lesquelles n'existe qu'une hémiatrophie soit d'une seule vertèbre, soit de plusieurs vertèbres ;
- 2)- Les agénésies sacro-coccygiennes subtotaales dans lesquelles manquent le coccyx et les dernières vertèbres sacrées ;
- 3)- Les agénésies sacro-coccygiennes totales : l'enfant se présente en position de Boudha avec une étroitesse très marquée du bassin. En effet, les ailes iliaques se trouvent rapprochées, plus ou moins en contact l'une de l'autre, ce qui donne à la cavité pelvienne un aspect en sablier.

Du fait de cette agénésie totale, le bassin est constamment en flexion quand l'enfant n'est pas soulevé par ses extrémités supérieures. Les fesses sont aplaties et le sillon interfessier est très court. Des fossettes très marquées sont souvent présentes dans la région fessière.

Les membres inférieurs ont une longueur inférieure à la normale et les hanches sont en abduction. Les têtes fémorales sont luxées. De sévères contractures en flexion des hanches et des genoux sont fréquemment retrouvées et une palmure de la région poplitée est toujours présente dans les cas graves.

Les membres inférieurs prennent une forme en fuseau du fait de l'importante atrophie musculaire. Des pieds équins bilatéraux sont retrouvés très souvent.

Mais nous étudierons plus loin ces malformations, conséquences de l'altération des segments inférieurs de la moëlle ainsi que les autres anomalies retrouvées fréquemment en association avec le syndrome caudal.

B)- L'anomalie sacro-coccygienne est souvent associée à d'autres anomalies vertébrales.

Les malformations de la colonne lombaire sont très fréquentes surtout dans les formes subtotaux ou totales portant principalement sur la 5ème vertèbre lombaire.

Les anomalies de la colonne dorsale sont beaucoup plus rares : CHAPTAL, JEAN, BONNET (10) avaient constaté en étudiant 149 observations qu'une anomalie de la colonne dorsale n'avait été signalé que 4 fois : 3 fois sous la forme de la présence d'une hémivertèbre non surnuméraire et une fois sous l'aspect d'une fusion de la 11ème et de la 12ème vertèbre dorsale. Il a été constaté également l'existence d'une vertèbre dorsale surnuméraire complète trois fois, partielle une fois.

Les agénésies vertébrales au-dessus de la 12ème vertèbre dorsale sont habituellement incompatibles avec la vie.

Quant aux anomalies du bassin, que l'on observe dans les formes graves d'agénésie, elles paraissent correspondre à une anomalie statique secondaire à l'absence de sacrum.

C)- Cette agénésie sacro-coccygienne, qu'elle soit isolée ou associée à des malformations vertébrales va avoir deux graves conséquences :

- Anomalies des membres inférieurs
- Anomalies sphinctériennes

Toutes deux traduisant l'altération des segments inférieurs de la moëlle, coexistant avec la lésion osseuse ou dépendant d'elle. Leur gravité est en relation avec l'extension de la malformation sacro-coccygienne sans qu'existe pour autant de proportionnalité rigoureuse.

1)- LES ANOMALIES DES MEMBRES INFÉRIEURS

L'amyotrophie , qu'elle soit unilatérale dans les formes partielles, ou bilatérale dans les formes subtotaux ou totales, est très importante. Elle porte essentiellement sur les muscles fessiers, surtout grand fessier et sur les mollets, la cuisse étant en règle épargnée.

Cette topographie est expliquée par l'innervation : les muscles fessiers et jambiers recevant leurs nerfs de la moëlle sacrée, alors que les muscles de la cuisse dépendent de la moëlle lombaire. La conservation du réflexe rotulien et l'abolition habituelle du réflexe achilléen confirment ce fait.

L'électromyogramme des muscles de la jambe montre une pauvreté des tracés en faveur de l'atteinte neurogène périphérique mais aussi l'inégalité de l'intensité des altérations selon les muscles étudiés. La fréquence des pieds bots est importante.

Les troubles de la sensibilité sont discrets.

Par contre, tous les degrés d'atteinte motrice s'observent : de la simple gêne à la marche avec amyotrophie discrète jusqu'à la paralysie de la ceinture pelvienne et des jambes, interdisant la station debout, que l'on trouve dans l'agénésie sacro-coccygienne totale.

2)- LES ANOMALIES SPHINCTERIENNES représentent la deuxième grave conséquence de ce syndrome.

L'incontinence d'urine permanente est une anomalie constante, observée même dans les formes mineures. Dans tous les cas, existe une anesthésie vésico-urétrale. La vessie est de faible contenance, parfois diverticulaire, animée de petits mouvements fibrillaires de contraction. Une béance cervicale est habituelle.

La vessie et les spincters striés sont, en effet sous la dépendance des centres sacrés : S2 - S3 - S4 par où passent les contingents parasympathique et cérébro-spinal sensitivo moteur.

Les signes urologiques extériorisent une déconnection de la vessie et de l'urètre, la motricité de la vessie étant réduite à l'action de plexus intramuraux devenus autonomes. Il paraît légitime de rattacher ces perturbations, non à une atteinte des nerfs, mais à une destruction ou disparition des centres médullaires eux-mêmes.

La paralysie, avec anesthésie du sphincter anal est moins constante et ne s'observe que dans les formes graves. Son mécanisme relève vraisemblablement d'une altération comparable à celle de l'anomalie vésico-urétrale.

D)- Les malformations sacro-coccygiennes et leurs conséquences neurologiques ne sont que rarement isolées
On retrouve le plus souvent des malformations associées de l'appareil urinaire, digestif, cardiaque.

. Parmi les malformations urinaires, sont fréquemment retrouvés :

- Bifidité urétérale
- Sténose urétérale unilatérale
- Rein en fer à cheval
- Absence d'un rein.

Leur présence constitue un facteur d'aggravation car leur association à l'état neurologique favorise les infections urinaires.

. L'appareil digestif terminal est également le siège de malformations dans un grand nombre de cas : imperforation anale, rétrécissement anorectal, mégacôlon, dédoublement du côlon, fistule recto-urétrale, fistule recto-vaginale.

Aussi, WILLIAMS, NIXON (101) et DUHAMEL (18) ont-ils insisté sur le fait qu'en présence de toute anomalie anorectale même minime il convient de vérifier l'état de la colonne sacro-coccygienne.

En dehors de ces malformations loco-régionales, des anomalies à distance sont souvent observées :

Les malformations cardiaques ne sont pas rares . Parmi elles, les communications interventriculaires avec anomalie du septum, la transposition des gros vaisseaux et le canal artériel sont les anomalies les plus signalées. HERRE et HORKY (1964) ont montré la fréquence des anomalies aortiques (35).

Parmi les anomalies spinales, sont le plus souvent retrouvées :

- Méningomyélocèle
- Spina bifida occulta.

Sont notées également des anomalies articulaires, oculaires (strabisme), de la bouche : (bec de lièvre, fente palatine) microcéphalie, anophtalmie, cryptorchidie.

Anomalies trouvées dans 43 cas de Syndrome de régression caudale chez des enfants de mère diabétique. (D'après D. A. J. WILLIAMSON) (143).

<u>MALFORMATIONS</u>	<u>NOMBRE</u>	<u>TOTAL</u>
SPINALES		
- Agénésie des vertèbres dorsales	1	28 (65 %)
- " lombaires	16	
- " sacrées	23	
- Méningomyélocèle	1	
- Spini bifida occulta	4	
- Autres anomalies vertébrales ...	2	
MEMBRES INFÉRIEURS		
- Aplasie fémorale	5	32 (74 %)
- Hypoplasie fémorale	14	
- Hypoplasie de la jambe	7	
- Aspect siréniforme	2	
- Autres anomalies	15	
MEMBRES SUPÉRIEURS	6	6 (14 %)
ARTICULATIONS		
- Hanche	10	24 (56 %)
- Talons	12	
- Arthrogrypose	7	
BOUCHE		
- Bec de lièvre	5	9 (21 %)
- Fente palatine	4	
- Autres anomalies (palais, petite langue, micrognathie	8	
ANOMALIES CARDIAQUES	8	8 (19 %)

BLUMEL, EVAWS, EGGERS, (1959) avaient noté sur 50 cas le nombre de défauts associés à l'agénésie sacro-coccygienne qu'elle soit partielle ou totale, les plus souvent retrouvés :

- Spina bifida	14
- Méningocèle	5
- Pieds bots	37
- Paralysies	4
- Atrophie musculaire	5
- Contractures	10
- Arthrogryposis	6
- Dysfonctionnement vessie et intestinal	10
- Bec de lièvre	3
- Hernie	4 (dont 3 étaient (des filles.

4)- EMBRYOLOGIE -

Le syndrome de régression caudale résulte d'une perturbation dans la morphogenèse de la région caudale.

L'étude de cette morphogenèse, réalisée par DUHAMEL (66) permet d'expliquer en partie la coexistence des principales anomalies rencontrées dans ce syndrome. Normalement, cette morphogenèse s'effectue en trois stades distincts :

- 1)- Mise en place au pourtour de la membrane cloacale, du mésoblaste qui se résoudra en mésenchyme, lequel va proliférer formant deux épaissements latéraux qui vont se réunir en avant de la membrane pour former dès la 5ème semaine, le tubercule génital. A partir de cet épaissement du mésenchyme péri-cloacal le périnée primaire va se différencier en deux ordres de structure concentrique :

- A la périphérie de la région ischio-pubienne
- Au pourtour même de la membrane, le sphincter cloacal d'où dériveront les muscles du périnée.

2)- Dans un deuxième stade, le bourgeon caudal va donner naissance à l'appendice caudal à l'intérieur duquel va se différencier une formation entoblastique massive qui se creusera secondairement d'une cavité qui constituera un diverticule caudal de l'intestin terminal : c'est l'intestion post-anal. Plus tard, va s'individualiser à l'intérieur de cet appendice un axe mésoblastique massif qui se segmentera en un nombre déterminé de somites caudaux.

L'appendice caudal atteint son maximum de développement à la 6ème semaine et entre en involution dès la 7ème semaine.

3)- Enfin dans un troisième stade va se faire l'organisation du périnée secondaire qui résulte de la formation de la cloison uro-rectale à la face profonde de la membrane cloacale. Le cloisonnement se fait par le rapprochement et la fusion sur la ligne médiane de deux replis mésodermiques latéraux (RATKE, RETTERER) qu'accompagnent les canaux mésonephritiques et paramésonephritiques. La partie basse de la cloison uro-rectale s'épaissit ensuite dans le plan antéro-postérieur pour former le noyau central du périnée qui divise la membrane cloacale en un segment antérieur : urogénital et un segment postérieur anal. Le rapprochement des replis uro-rectaux et la formation du périnée profond, réduisant et divisant la membrane cloacale, s'accompagnent d'un remodellement du périnée primaire et superficiel : formation du raphé périnéal et des bourrelets génitaux.

Ce rappel embryogénétique permet d'éclaircir la tératogenèse de la malformation. En effet, la poussée de tissu mésenchymateux fournie par les somites caudaux à la fin du 2ème mois est contemporaine de la régression de l'intestin post-anal. La poussée mésenchymateuse ne pouvant se faire dans la queue se fait en direction du périnée. Elle s'incorpore au corps de l'embryon, contribuant à fournir le matériel nécessaire à l'organisation du périnée profond, et elle se fait également en surface déterminant la formation des **bourrelets** cloacaux.

Ainsi donc, la formation du périnée, tant profond que superficiel, est en relation étroite avec l'incorporation au corps de l'embryon du mésenchyme provenant des somites caudaux, lors de la régression de la queue.

Deux mécanismes différents sont susceptibles d'occasionner des anomalies : soit une simple exagération du processus normal de la régression de l'appendice caudal qui perturbera la mise en place du mésenchyme au niveau du périnée, soit un avortement du bourgeon caudal (tel qu'il peut être obtenu lors des expériences de tératogenèse directe) qui réduira ou supprimera la mésenchymation.

Dans cette dernière éventualité, une insuffisance de mésenchyme empêchera le cloisonnement du cloaque et le développement du périnée central ; une absence de mésenchymation, privant les éléments d'origine entoblastique de leur indispensable support, entraînera la disparition du rectum, du sinus uro-génital et des canaux qui y aboutissent. Dans les cas les plus graves, l'avortement complet du bourgeon caudal qui sépare les ébauches des membres entraînera donc un avortement de la région cloacale. Il aura pour conséquence un rapprochement des ébauches embryonnaires qui se développent de part et d'autre et la constitution d'un groupe de monstruosité dont la plus caractéristique est la réunion des membres inférieurs ou symélie.

WOLFF a montré que l'irradiation globale des ébauches présumées du bourgeon caudal, des membres inférieurs et du pli caudal entraîne-

rait la disparition de toute la partie inférieure du corps, réalisant une monstruosité exceptionnelle : l'ectrosomie caudale.

On pourrait penser que l'avortement et la régression caudale soient deux processus tératologiques différents : l'un précoce (arrêt de développement localisé d'une ébauche déterminée mais non différenciée) ; l'autre tardif : disparition secondaire d'un territoire déjà différencié, hypothèse moins plausible.

En fait, il n'y a aucune différence fondamentale entre les conséquences de la régression caudale et celle de l'avortement caudal (ectrourie) et l'on peut considérer que, des malformations anorectales à l'ectrosomie, il existe une chaîne continue de malformations et de monstruosité dont le type exemplaire est représenté par les sirènes. Nous allons donc envisager sur le plan analytique les différentes malformations :

A)- LES MALFORMATIONS VERTEBRALES

L'agénésie sacrée est la preuve même de la régression caudale. L'épistaxis ou l'existence d'une ou de plusieurs vertèbres surnuméraires intercalaires entre le segment dorsal et le segment lombaire est souvent rencontré dans ce syndrome.

La dysmorphose a, soit la valeur d'une épistaxis lorsqu'elle est sus jacente à la région sacrée et qu'elle comporte de nombreuses hémivertèbres, habituellement surnuméraires, soit la valeur d'une agénésie (lorsqu'elle siège au niveau du sacrum et qu'elle s'accompagne d'une réduction numérique). Elle traduit, de toute façon, une perturbation dans le développement de la notochorde qui résulte peut être de l'involution de son prolongement caudal. Le pourcentage des anomalies vertébrales croît avec l'étendue du trouble de la mésenchymation du périnée profond. (Tableau)

.../...

	<u>PROFONDES</u>		Pourcentage
	Pourcentage		
Fistule cloacale	100	3 Fistules vésicales	100
Fistule vaginale	100	40 Imperforations complètes	68,7
Imperforations complètes	37,5	27 Fistules urétrales	45
Fistules vulvaires	41,4	9 Fistules périnéo-scrotales	50
Fistules à la fourchette	28,5	10 Sténoses anales	37,5
Fistules périnéales	21,4		
Sténoses anales	33,3		
	<u>SUPERFICIELLES</u>		
Anus couvert	0	6 Anus couverts	0
Fistules vulvaires couvertes	0	11 Anus couverts avec fistule pré-anale	0
		7 Anus couverts avec fistule du raphé (scrotal	0

B)- LES MALFORMATIONS DU BASSIN ET DES MEMBRES INFÉRIEURS

Chez les sirènes, les os du bassin sont présents mais le bassin est étroit, souvent fermé par une synostose des pubis et des ischions, à l'emplacement du périnée absent. Les membres inférieurs réunis dans le même étui cutané, présentent toujours une rotation externe qui place les rotules latéralement, les fibulas médialement et la plante des pieds en avant, les deux petits orteils étant réunis ou confondus (sympodie). Le membre double est, en outre,

en flexion permanente à angle droit sur le tronc et les différentes articulations sont enraidies comme dans l'arthrogrypose.

Les sirénoides anchipodes représentent le terme de passage entre les sirènes (ectrourie vraie) et la régression caudale. Les membres inférieurs sont non seulement séparés, mais ils se trouvent fort éloignés, car ils se présentent en abduction et rotation externe très marquée, la plante des pieds regardant en avant. Cette disposition est celle qui est normale chez l'embryon et ce n'est plus la soudure des palettes des membres qui en est la cause, mais un simple arrêt de développement qui s'accompagne de raideurs articulaires et de myodystrophie.

C)- MALFORMATIONS ANO-RECTALES

Les malformations ano-rectales, si souvent rencontrées dans le Syndrome de régression caudale, s'expliquent très bien par l'embryogenèse :

Si du fait d'un excès de régression de l'intestin post-anal, la poussée mésenchymateuse dépasse le plan du bord postérieur de la membrane anale, la terminaison de l'intestin se trouvera d'autant réduite, et les bourrelets anaux se souderont l'un à l'autre sur une certaine distance en regard du secteur obturé de la membrane anale.

Selon l'importance en hauteur et en épaisseur de l'excès de mésenchymation, se trouve réalisée soit une simple sténose du canal anal, soit une atrésie de l'intestin terminal avec fistule "insitu".

De cet excès de mésenchymation va résulter un défaut de développement du noyau central du périnée, une persistance du canal cloacal.

Le simple défaut de développement du noyau central explique que l'intestin puisse s'ouvrir en une région de la membrane cloacale intermédiaire entre la zone anale et la zone uro-génitale, région qui est normalement obturée lors de l'épaississement antéro-postérieur de la cloison uro-rectale. La conséquence en est une fistule périnéale.

La persistance du canal cloacal met en communication l'intestin avec le sinus uro-génital, à une hauteur variable en fonction de l'importance de l'atrésie du rectum, depuis l'urètre postérieur jusqu'au trigone vésical chez le garçon, depuis le vestibule jusqu'au cul de sac postérieur du vagin chez la fille (fistules recto-urétrales, recto-vésicales, recto-vestibulaires, recto-vaginales).

L'association de la persistance du canal cloacal à un arrêt de développement du sinus uro-génital explique les fistules recto-cloacales qui semblent l'apanage du sexe féminin.

Si enfin, la régression de l'intestin post anal dépasse en hauteur le plan de l'éperon périnéal ; il en résulte une imperforation ano-rectale haute, sans fistule.

Quant aux malformations n'intéressant que le périnée superficiel anus couverts, avec ou sans fistules sous cutanées, elles constituent une manifestation dégradée du processus de régression caudale.

D) MALFORMATIONS URINAIRES

Parmi elles, les plus fréquentes sont :

- Les malformations réno-urétérales et en particulier les agénésies rénales (constantes chez les sirènes, rendant la monstruosité incompatible avec la vie).
- Mégavessie,
- Agénésie urétrale.

E)- Parmi LES MALFORMATIONS GENITALES, on peut citer par ordre de fréquence : les hypospadias, les cryptorchidies abdominales et des anomalies Mülleriennes.

Les organes génitaux tant externes qu'internes manquent totalement chez les sirènes.

En conclusion, l'étude de l'embryogenèse du pôle caudal permet d'expliquer que les lésions observées dans la régression caudale intéressent d'abord et essentiellement les organes dorsaux (axe rachidien, intestin postérieur, paroi dorsale du sinus uro-génital) alors que les organes plus antérieurs sont plus souvent respectés (urètre, tubercule génital, partie antérieure de la ceinture pelvienne).

Les canaux mésonéphritiques (WOLFF) et para-mésonéphritiques (MÜLLER) qui cheminent dans la cloison uro-rectale, sont également habituellement lésés, d'où les fréquentes agénésies des conduits génitaux (alors que les gonades qui trouvent leur origine au-dessus de la région caudale sont respectées) et les malformations du haut appareil urinaire (les bourgeons urétéraux, inducteurs de la différenciation des reins, naissant de la partie terminale des canaux mésonéphritiques.)

5) - PATHOGENIE

Différentes hypothèses pathogéniques ont été tour à tour évoquées pour expliquer l'origine des malformations des enfants nés de mère diabétique.

1)- Rôle de l'hypoglycémie -

Certains auteurs ont rendu les hypoglycémies responsables; des malformations essentiellement squelettiques.

Les hypoglycémies peuvent être provoquées par un sulfamide hypoglycémiant ou par l'insuline. Nous étudierons tout d'abord le rôle des sulfamides.

TUCHMANN, DUPLESSIS et MERCIER-PARROT ont démontré, dans une série de travaux s'étendant de 1958 à 1963, le rôle tératogène des sulfamides hypo-glycémiants et du diméthyl-biguanidine (glucophage) chez l'animal. C'est ainsi qu'en administrant à la rate gestante du premier au douzième jour, le produit hypoglycémiant à la dose de 200 mg par jour par voie orale, ils ont déterminé des anomalies chez 23 % des jeunes rats avec le carbutamide, 2 % avec le tolbutamide et 0,5 % avec le biguanidine. A dose plus faible, le pourcentage est moins élevé, à dose plus forte la gestation est interrompue.

MEYER (65) a pu éliminer le rôle possible joué par le radical sulfamide dans la genèse des malformations en utilisant un sulfamide non hypoglycémiant voisin, qui ne provoque chez le rat aucune malformation. Ce serait donc l'hypoglycémie induite par le produit qui serait responsable de l'action tératogène.

Cependant en pathologie humaine, les faits rapportés semblent rarissimes.

Au terme d'une enquête nationale portant sur 100.000 naissances, STERNE et LAVIEUVILLE (89) ont retrouvé 36 grossesses pendant lesquelles les futures mères recevaient un sulfamide hypoglycémiant : dans 6 cas l'enfant n'a pas vécu, dans 30 cas l'enfant a vécu normalement et ne présentait aucune malformation.

GRASSET en 1963, sur 6 cas traités par un sulfamide hypoglycémiant et 2 cas traités par la diméthyl-biguanidine ne trouve aucune malformation.

En conclusion, les statistiques montrent que les malformations chez les enfants de mères traitées par les sulfamides hypoglycémiants ne sont pas plus fréquentes que chez ceux de mère diabétique en général.

Les hypoglycémies, par excès d'insuline, ont également été rendues responsables de l'apparition de malformations chez le nouveau-né. Ce sont essentiellement AUBERTIN (3) et ses collaborateurs, DEKABAN et BAIN (15) qui ont soutenu cette théorie.

Ces auteurs présentent 5 observations d'enfants malformés. Dans 4 de ces observations, on retrouve la notion d'accidents hypoglycémiques chez la mère, pendant les premières semaines de la grossesse.

RUSNAK (85) incrimine aussi le rôle des malaises hypoglycémiques dans la production de malformations osseuses chez des enfants de mère schizophréniques traitées par des chocs insuliniques.

Par contre, l'immense majorité des auteurs insiste sur l'absence de relation entre les malformations et les malaises hypoglycémiques. : Dans la série de HALL et TILLMAN, il n'y avait aucune malformation chez 21 enfants dont les mères avaient eu au début de la grossesse des malaises hypoglycémiques sérieux, dont deux comas.

Dans la série de PEDERSEN (75), seules huit mères parmi les 55 qui ont donné naissance à des enfants malformés ont eu des malaises hypoglycémiques. Aucune d'entre elles n'avait présenté de coma insulinaire durant le premier trimestre de la gestation.

Dans la série de HAGBARD (33) aucune des 30 mères ayant eu des enfants mal formés n'avait présenté de coma hypoglycémique durant le premier trimestre.

D'autre part, de nombreuses mères diabétiques ont eu des malaises hypoglycémiques et ont accouché d'enfants normaux.

2)- Rôle de l'insuline -

Certains auteurs ont pensé que l'action tératogène était due à l'insuline elle-même.

LANDAVER (53) en 1947 induit des malformations squelettiques en injectant de l'insuline à des embryons de poulet . DURAISWAMI (20) répète ce même genre d'expérience et remarque les faits suivants : si l'injection a lieu dans les premières 48 heures, les poulets présentent des anomalies caudales ; au 3ème jour , des déformations des membres ; au 4ème ou 5ème jour, des déformations du bec.

ZWILLINGE (109) également montre que si l'insuline est injectée dans la membrane vitelline d'embryon de poulet, durant les trois premiers jours d'incubation, les anomalies caudales sont spécialement fréquentes, consistant à une partielle ou totale suppression des structures de la queue.

LICHTENSTEIN (60) et ses collaborateurs ont également induit des anomalies fémorales et humérales , ainsi que de la colonne vertébrale en injectant de l'insuline à des rates albinos gestantes.

Néanmoins, il faut signaler qu'à l'inverse les anomalies congénitales observées chez les rats : dont les mères ont été rendues diabétiques par de l'allorane, sont prévenues par l'injection d'insuline.

D'autre part, en pathologie humaine, toutes les statistiques prouvent les plus faibles taux de malformations chez les enfants nés de mères traitées par l'insuline, que chez les enfants de mères non traitées . Aussi, le rôle tératogène de l'insuline sur le fœtus humain ne paraît pas évident.

3)- Rôle des substances anti-insuline -

Un peu plus tard, (1966-1967) WALLANCE - OWEN (95) ont attiré l'attention sur l'intérêt du dosage des substances anti-insuline . Ces auteurs ont trouvé chez de nombreuses mères ayant donné naissance à des enfants présentant un certain type de malformations, des taux élevés de substances anti-insuline.

MALFORMATIONS	Nombre d' enfants	Activité antago- niste du plasma albumine	Activité non antagoniste
Méningomyélocèle lombaire	11	10	1
Méningomyélocèle sacré	1	1	0
Spina bifida	1	1	0
Autres anomalies spinales	1	1	0
TOTAL	14	13	1

Sur 14 mères : 13 présentaient des substances anti-insuline à un taux élevé.

Les substances anti-insuline sont également retrouvées en nombre élevé dans d'autres malformations :

MALFORMATIONS	Nombre d' enfants	Antagonistes	Non Antagonistes
Malformations majeures des membres supérieurs (hypoplasie, aplasie)	7	6	1
Polydactylie	4	3	1
Syndrome d'Apert	1	1	0
Malformations en rapport avec la thalidomide	6	5	1
TOTAL	<u>18</u>	<u>15</u>	<u>3</u>

4)- Rôle des troubles hormonaux et vitaminiques :

Les troubles hormonaux et vitaminiques ont été également rendus responsables.

Le fœtus de mère diabétique serait sensible à une atmosphère riche en cortisol (qui a provoqué expérimentalement des anomalies osseuses congénitales), en hormone somatotrope ou en gonadotrophine. Ces substances passeraient plus facilement à travers la barrière placentaire, dont la perméa-

bilité serait augmentée par le diabète. Cette hypothèse semble étayée par les travaux de H.G. FRANGHAKIS (27) qui a étudié la perméabilité du placenta de lapines rendues diabétiques par l'alloxane ; la coloration par le bleu trypan se réalisant pendant un temps plus long chez une lapine diabétique que chez une lapine normale. Il faut également remarquer que les anomalies induites chez l'embryon de poulet par DURAISWAMI, par l'injection d'insuline sont prévenues si on injecte en même temps de la riboflavine et du nicotinamide. Certains auteurs en déduisent que des carences vitaminiques plus fréquentes chez la diabétique enceinte pourraient être responsables.

5)- Rôle de l'hypoxie -

GRABOWSKI produit des malformations du tube neural sur des poulets par différents degrés d'hypoxie.

KAPLAN et JOHNSON en 1968 (45) émirent également l'hypothèse que le manque d'oxygène pouvait exercer une action tératogénique. Cette hypothèse a été reprise par REID (81) en 1970 qui rend l'hyperglycémie responsable de l'anoxie. Les niveaux élevés de glucose, auxquels sont exposés les embryons de femme diabétiques pourraient déprimer la respiration de plusieurs types de cellules en voie de développement comme les cellules du coeur et du rein entre autres. Plus spécialement le glucose pourrait déprimer la biogenèse des mitochondries. L'importance de cette dépression variant selon le type de cellules, la sévérité et la durée de l'hyperglycémie. Elle pourrait empêcher la phosphorylation oxydative.

Cette altération de la production d'énergie pourrait entraîner pour certaines cellules une incapacité à rencontrer leurs correspondants spatiaux ^{temporaux} ou une capacité réduite pour la synthèse de facteurs essentiels.

Le résultat de ces troubles sur le programme si précis du développement, pourrait expliquer les anomalies cardio-vasculaires, squelettiques et nerveuses.

6)- Rôle des anomalies vasculaires -

Le rôle des anomalies vasculaires compliquant le diabète maternel est une hypothèse que les travaux de PEDERSEN (75) permettent de retenir sérieusement.

Il a montré qu'il existait une relation étroite entre le fréquence des malformations congénitales et les différentes classes de diabète définies par WHITE.

<u>Classe A</u> :	Diabète traité par le seul régime
<u>Classe B</u> :	Diabète insulino-dépendant, découvert à l'âge de 20 ans ou plus tard, sans complications diabétiques, et ne particulier sans rétinopathie.
<u>Classe C</u> :	Diabète découvert avant l'âge de 20 ans (le plus souvent entre 10 et 19 ans) sans complication dégénérative.
<u>Classe D</u> :	Diabète et rétinopathie non évolutive.
<u>Classe E</u> :	Diabète et calcifications des artères pelviennes.
<u>Classe F</u> :	Diabète et néphropathie vasculaire avec ou sans rétinopathie évolutive.

Les tableaux suivants montrent que la fréquence des malformations congénitales augmente avec la gravité des lésions vasculaires.

CLASSE	NOMBRE d' ENFANTS	ENFANTS MAL FORMES		
		Nombre		Pourcentage
A	62	3		4,8
B	295	15		5,1
C	216	7		3,2
A+B+C	573	25		4,4 %
D	238	23		9,7
F	42	7		16,7
D + F	280	30		10,7 %

D'après ce tableau établi par PEDERSEN on peut conclure que la fréquence des malformations appartenant aux deux derniers groupes avec manifestations vasculaires est plus de 2 fois supérieure à celle trouvée chez les enfants des diabétiques des trois premiers groupes sans complications.

Ce sont les complications majeures qui sont beaucoup plus fréquentes dans les groupes D et F, en particulier les malformations du coeur et du squelette :

GROUPES	Nombre d' Enfants	Nombre d'enfants avec malformations congénitales			
		Total	Fatal	Major.	Minor.
A + B + C	573	25 4,4 %	8 1,4 %	9 1,6 %	8 1,4 %
D + F	280	30 10,7 %	10 3,6 %	17 6,0 %	3 1,1 %

<u>GROUPE</u> S	<u>MALF.</u> du <u>COEUR</u>	<u>MALF.</u> du <u>SQUELETTE</u>
A + B + C	5 0,9%	1 0,2%
D + F	10 3,6%	6 2,1%

Tableau établi par PEDERSEN

Le mode d'action et même le rôle étiologique des complications vasculaires sur les malformations des nouveaux-nés restent encore bien obscurs. Peut-être, ces anomalies vasculaires de la mère pourraient intervenir par la vascularisation déficiente du placenta. On a déjà noté la corrélation entre les anomalies "siréniformes" de la régression caude et l'absence d'une des artères ombilicales.

7)- Rôle des facteurs génétiques -

Des facteurs génétiques ont été également mis en cause pour expliquer la pathogénie des malformations.

Certains génotypes sont plus affectés que d'autres par certaines conditions durant le développement foetal. Ainsi, LANDAVER en 1947, montrait une interaction entre la manipulation (injection d'insuline) et la constitution génétique des embryons de poulet. RUNNER avait fait la même constatation sur des souris. La possibilité de mutations récurrentes ou de combinaisons fortuites de gènes récessifs n'est pas exclue.

Dans la littérature cependant, on ne trouve qu'une seule observation où le père avait transmis l'absence de sacrum à son fils. Dans tous les autres cas, la colonne vertébrale et les bassins des parents étaient normaux. Par contre, chez les ascendants et collatéraux on peut retrouver certaines anomalies. BLUMEL, EVANS en avaient trouvées dans 22 % des cas :

- Diabète sucré	3
- Polydactylie	1
- Strabisme	1
- Achondroplasie	1
- Anomalie congénitale du pouce	1
- Pied bot	2
- Dislocation des hanches	1
- Méningocèle	1
- Sourd muet	1
- Avortements spontanés fréquents	

Toutefois le caryotype des enfants présensent un syndrome de régression caudale a toujours été trouvé normal.

6)- ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Faite par TEUSCHER en 1971, chez les enfants présentant un syndrome de régression caudale montre l'extrême hypoplasie et dysplasie de la portion terminale de la moëlle épinière dans la région normalement occupée par l'élargissement lombo-sacré.

Les racines spinales correspondantes et les nerfs présentent une extrême atrophie. Les muscles sont fait essentiellement de tissu graisseux avec très peu de fibres musculaires type embryonnaire.

CONCLUSION

Les malformations congénitales osseuses sont environ trois fois plus fréquentes chez les enfants de mère diabétique que chez les enfants d'une population normale, suivies de près par les malformations cardiaques, neurologiques et urogénitales.

Parmi ces malformations osseuses, le Syndrome de régression caudale est de loin le plus fréquent. PASSARGE et LENZ ont estimé qu'il se rencontrait chez environ 1 % des enfants de mère diabétique.

Ce syndrome qui se manifeste à l'extrême par une agénésie sacro-coccygienne et des dernières vertèbres lombaires a le plus souvent une expression frustrée. Ces anomalies de la partie terminale de la colonne vertébrale, sans être pathognomoniques de "l'embryopathie diabétique" sont cependant tellement plus fréquentes sur un tel terrain qu'on doit être amené :

- à les rechercher systématiquement chez tous les enfants nés de mère diabétique ;
- à rechercher, lorsqu'on les découvre inopinément chez un nouveau-né, des anomalies de la régulation glycémique chez la mère.

Ainsi, ce syndrome a permis, dans un nombre non négligeable de cas, de diagnostiquer un état prédiabétique de la mère.

Différentes hypothèses ont été invoquées pour expliquer la pathogénie de ces malformations.

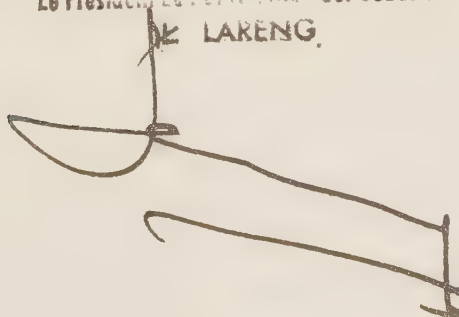
Le rôle des hypoglycémies, de l'insuline, des sulfamides hypoglycémisants, des substances anti-insuline, des troubles hormonaux et vitaminiques, de l'hypoxie a été tour à tour invoqué.

En fait, le facteur favorisant le plus déterminant semble être les anomalies vasculaires et par conséquent l'hypoxie. Les mères atteintes de complications vasculaires sont deux fois plus exposées que les autres à mettre au monde un enfant mal formé.

Dans les formes complètes de ce syndrome, le pronostic fonctionnel et vital est mauvais, d'autant que les anomalies sont au-dessus de toute ressource thérapeutique.

Dans les formes plus discrètes, le problème fondamental est de nature urologique. En effet le risque d'infection urinaire avec retentissement sur les voies urinaires supérieures est considérable.

Vu et Permis d'imprimer
Toulon le 16 mai 1974
Le Président Le Docteur Louis-Sabatier
DE LARENG.



BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ASSEMAN Y (SR), MUZZOS et GARDNER (L.)
Syndrome d'embryopathie diabétique phocomélique
(dysplasie caudale).
Amer. J. Dis. Child. Mai 1972, 123, n°5, 489-491.

- 2 - AUBERTIN (E), AUBERTIN (J), GAYS
Importance de la valeur du traitement antidiabétique chez les
diabétiques enceintes.
J. Med. Bordeaux. 141, 333-340, 1964.

- 3 - AUBERTIN (E), WONE (C)
Comas hypoglycémiques au cours d'une grossesse chez une
diabétique.
Diabète (Le Rancy), 1963 - 11, 109.

- 4 - BANTA (JV) and NICHOLS (O)
Sacral agenesis
J. Bone Joint Surg. 1969, 51 A, 693-703

- 5- BLUMEL (J), EVANS (EB), EGGERS (GW)
Partial and complete agenesis or malformation of the sacrum
with associated anomalies : étiologie and clinical Study with
special reference to heredity.
J. Bone Joint Surg 41, 497-518, 1959

- 6- BLUMEL (J), BUTHER (MC), EVANS (E), EGGERS (GW)
Congenital anomaly of the sacro-coccygeal spine
Report of eight cases of absence of malformation
Arch. Surg. (Chicago), 1962, 85, 982-986

- 7- BREIDHAL (HD)
Croissance et développement des enfants de mère diabétique
Med. J. Australia 12 Février 1966, 53, n°7, 268-270.

- 8- CALDERA (R)
Carbutamide et malformations chez l'enfant.
Semaine des hôpitaux Paris - Annales de Pédiatrie, 1970, 46
n°26/6-7 , pp1780 /p.432 1783/p 435

- 9- CHAGNON (J)
Le nouveau-né de la mère diabétique
Union médicale du Canada - MONTREAL 1968, 97 n°5 604-607

- 10- CHAPTAL, JEAN (R), BONNET (M), DOSSA (D), FONTVILLE (C)
 Les agénésies sacro-coccygiennes
 Pédiatrie Oct. Nov. 1965, n°7, p 793.
- 11- CHUNG (CS) et MYRIANTHOPOULOS (NC)
 Racial and prenatal factors in major congenital malformations
 American Journal of Human genetics, NEW-YORK, 1968, 20
 n°1, pp44-60.
- 12 CLEMENT (R)
 Malformations congénitales chez les enfants de mère diabétique
 Press. Médic. 1964, 72, 2823.
- 13- COMESS (LJ)
 Congenital anomalies and diabetes in the Pima Indians of Arizona
 Diabetes. NEW-YORK. 1969, 18, n°7 pp471-477.
- 14- CONNOR (EJ)
 Congenital malformations in offspring of diabetic mothers
 Med. Ann. Dc 36 : 465 1967.
- 15- DEKABAN (AS)
 La grossesse chez les diabétiques. Analyse des anomalies
 cliniques et des lésions pathologiques chez les enfants de mères
 diabétiques.
 J. of. Pédiat. Déc. 59, 55, n°6, 767-776.

- 16- DRACHMAN (DB)
I S acetylcholine the trophic neuromuscular transmitter
Arch. Neuro 1967, 17, 206-218
- 17- DRISCOLL (SG), BENIRSCHKE (K) et CURTIS (GW)
La mort à la naissance chez les enfants de mère diabétique.
Découvertes post mortem chez 95 enfants.
Amer. J. Dis. Child., Dec.1960, 100, n°6 - 818.
- 18- DUHAMEL (B)
Malformations anorectales et anomalies vertébrales
Arch. Franç. de Pédiat., 1959, 4, 534.
- 19- DUNN (PM)
Congenital malformations and maternal diabetes
Lancet, LONDON, 1964, 2, n°7360, p 644-445
- 20- DURAISWAMI (DK)
Comparison of congenital defects induced in developing
chickens by certain teratogenic agents with those caused
by insulin.
J. Bone Joint Surg. 37, 227-294, 1955.

21- ENDO (A)

Teratogenesis in diabetic mice treated with alloxan prior to conception.

Arch. Environ Health 12, 492-500, 1966

22- ETIENNE (C)

Thèse Paris 67 n° 560

Contribution à l'étude de l'épidémiologie des malformations congénitales.

23- FARQUHAR (JW)

The influence of maternal diabetes on foetus and child.

Recent advances in Pediatrics (LONDON)

J. and A. Churchill 1965, P.121.

24- FARQUHAR (JW)

The significance of hypoglycemia in the newborn infant of the diabetic woman

Arch. Dis. Child. 1956, 31, 203

25- FARQUHAR (JW)

Prognosis for babies born to diabetic mothers in Edinburgh

Archives of disease in childhood, LONDON, 1969, 44,

n°233 p.36-47.

- 26- FIELDS (GA), SCHWARZ (RH) , DICKENS (HO), TONNESSEN
 Agénésie sacrée chez le nourrisson de mère diabétique. 1 cas.
 Obst. and gynecol. Déc. 68, 32, n°6, 778-781.
- 27- FRANGHAKIS (HG)
 Recherche exper. sur la perméabilité du placenta en rapport
 avec les embryopathies chez le diabétique.
 Revue Franç. Gynéco. Obst. 1959, 5, 351-356.
- 28- FRANTZ (LH), AITKEN (GT)
 Complete absence of the lumbar spine and sacrum.
 J. Bone Joint Surg. 49, 1531-1540, 1967.
- 29- GAUTHIER (H), GOUJARD (J) et GUYOT (M).
 Enquête étiologique sur les malformations congénitales.
 Rech. et Inf. en Santé Publique. T25, n°3, 345- 1970
- 30- GENTIL
 Les enfants de mère diabétique
 Thèse PARIS 1967.
- 31- GRABOWSKI (LT)
 The etiology of hypoxia induced malformations of the chick
 embryo.
 J. Exp. Zool. 157, 1964, 307-326.

- 32- GRIAZNOVA (IM) et coll.
Clinical picture and morphology of diabetic embryopathy.
Vopr. Okhr. Materin. Dct. Nov.72, 17, 22/7.
- 33- HAGBARD (L), OLOW (I)
A follow up study of 514 children of diabetic mothers.
Acta pediat. (Upps) 48, 184, 1959.
- 34- HANNAH (RS), MOORE (KL)
Effects of fasting and insulin on skeletal development in rats
Teratology 4 : 135-140 - 1971.
- 35- HERRE (HD) et HORKY (Z)
Fréquence des malformations chez les enfants de mère diabétique.
Zbl. Gynäk. 30 Mai 1964, 86, n°22, 758-768.
- 36- HIERTONN (T), HOLMGREN (G) et (E.)
Agenesis of lumbosacral vertebral : surgical and prosthetic
management.
Prosth. Int. 3, 24, 30, 1967.
- 37- HOET and coll.
Foetopathis diabetiques et medications hypoglycemiantes.
Med. Prat. Février 1968, 24, 73.

- 38- HOET (JP)
Malformations congénitales chez les enfants de mères diabétique
Presse Médicale 1964. 72, 2823.
- 39- HOLTORFF (J), HALLER (H) et STRAUZENBER(G)
Importance du développement anormal du fœtus pour la reconnaissance de la phase prédiabétique.
Zbl. Gynäk. 3 Juin 1972, 94, n°22, 730-734.
- 40- HORII (KI), WATANABE (GI) et INGALL (S)
Experimental diabete in pregnant mice. Prevention of congenital malformations in offspring by insuline.
Diabetes NEW-YORK 1966, 15, n°3, 194-204.
- 41- HUBBEL (JP) et coll.
Le nouveau-né de mère diabétique
Med. Clini. North. Americ. 1965, 49, n°4, 1035.
- 42- JACKSON (WPU)
Diabetic embryopathy in diabetes mellitus
III Kongress der International diabetes Federation ed by Oberdisse K. STUTTGART 1959, p.526.
- 43- KALITZKI (M)
Congenital malformations and diabetes
Lancet LONDON 1965 II - n°7413 september, 25, 641-642

- 44- KALTER (H), WARKANY (J)
Experimental production of congenital malformations in
mammals by metabolic processes.
Physiol. Rev. 39 : 69, 115, 1959.
- 45- KAPLAN (S), JOHNSON (BM)
Oxygen consumption : Normal and trypan blue treated chick
embryos.
Teratology 1 : 369-373, 1968.
- 46- KLEIN BAUM (H)
Clinical aspects of foetopathia diabetica
Acta Paediat. Acad. Sci. Hung 1967, 8, 393-403
- 47- KLEIN (HJ), FISCHER (R)
Diabetic embryopathy
Med. Welt 47 : 2621-2626, 1968
- 48- KLOOS (K)
Les bases anatomopathologiques de l'embryopathie diabétique.
Klin. Wschr. 1951, 29, n°33/34, 557-560.
- 49- KUCERA (J), LENZ (W), MAIER (W).
Malformations de la jambe et de la colonne vertébrale chez
les enfants de mère diabétique.
Deutsche Medizinische Wochenschrift STUTTGART 1965, 90
n°20, p. 901-905.

- 50- KUCERA (J)
Syndrom of caudal regression and its importance for the
study of etiology and prevention of inborn defects.
Ceskoslovenska. Pediatric. PRAHA 1968, 23, n°1, 17-24.
- 51- KUCERA (J)
Exposure to fat solvents : a possible cause of sacral agenesis
in man
J. Pediatrics, 72, 857-859, 1968.
- 52- LAMBOTTE (C)
Vital risk and malformative risk in children of diabetic mothers.
Rev. Med. LIEGE Juin 1972, 27, Suppl.1, 47-59.
- 53- LANDAVER (W)
Insulin-Induced abnormalities of brain, extremities and eyes
in chickens
J. Exp. Zool. 105, 145-172, 1947.
- 54- LARSSON (Y) et STERRY (G)
Action teratogène du tolbutamide chez une femme enceinte
traitée pour un état prédiabétique
Lancet. 31 Déc.1960, 2, n°7166, 1424-1425.

- 55- LASH (JW)
Normal embryology and teratogenesis : implications for pathological developpement from experimental embryology.
Amer. J. Obstetri. Gyneco. 90, 1193-1206, 1964.
- 56- LEBOUCHARD (R), DENIS (JP)
Les agénésies sacro-coccygiennes
J. Radiol. élect. Radiol. et Méd. nucl. 1963, 44, 373
- 57- LENDON (RG)
Studies on the embryogenesis of spina bifida in the rat
Develop. Med. Child. Neurol. supp.16, p54-61, 1968.
- 58- LENZ (W) , KUCERA (J)
L'étiologie de la régression caudale
Med. et Hyg. 1967, 25, 241-243.
- 59- LENZ (W), MAIER (W),
Congenital malformations and maternal diabetes
Lancet 2, 1124, 1964.
- 60- LICHTENSTEIN (H), GUEST (GM), WARKANY (J)
Abnormalities in offspring of white rats given protamin zinc insulin during pregnancy
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 78, 398-402, 1951.

- 61- Mac CRACKEN (JS)
Absence of foetal femur and maternal diabetes
Lancet 1 : 1274 1965.
- 62- MAILLARD (E)
Le nouveau-né de mère diabétique . A propos de 79 observations.
Semaine des Hôpitaux PARIS - Annales de Pédiatrie, 1971
47, n°26/6-7 P.1688/450 - P.1692/454.
- 63- MALLET (R) et LABRUNE (B)
Les embryo-foetopathies des enfants nés de mères diabétiques.
La clinique. Septembre 1967. 62, 539.
- 64- MAYER (JB) et CAMARA (JJR)
Embryopathia diabetica
Deutsche Medizinische Wochenschrift STUTTGART 1964
89, n°20, 15 mai. pp.974-983.
- 65- MEYER (OM)
Problème des enbryopathies hypoglycémiques
Gynecologia 1966, 16, n°2, 110.
- 66- MIMOUNI
Les malformations congénitales chez les enfants de mères
diabétiques traitées par l'insuline.
Thèse PARIS 1971.

- 67- NAEYE (RL)
 Newborn organ abnormalities and maternal glucose metabolic
 Arch. Path. 1966, 81, p 552-557.
- 68- NAVARETTE (VN), ROJAS (CE), ALGER (CR) PANAGUR
 Diabète survenant chez une femme ayant accouché d'un enfant
 malformé.
 Lancet, 14 Nov. 1970, n°7681, 993-994
- 69- NAVARETE (VN), TORRES (IH), RIVERA
 Maternal carbohydrate disorder and congenital malformations
 Diabetes 16, 127-131. 1967.
- 70- NORDION (S) et ROSSO (C)
 Embryopathie diabetique. Contribution anatomo-clinique.
 Minerva Pediat. 3 nov. 1955, 7, n°44, 1379-1385.
- 71- NOTTER
 Malformations congénitales sévères chez le nouveau-né,
 en relation avec un état prédiabétique de la mère A propos
 de 2 observations.
 Bull. Féd. Soc. Gyneco. Obst. 1959, 11, n°3, 282-283
- 72- OAKLY
 Malformations congénitales chez les enfants de mères diabé-
 tiques.
 Presse Médicale 1964, 72, 2823.

73- PASSARGE (E)

Congenital malformations and maternal diabetes

Lancet LONDON, 1965, 1, n°7380, p.324-325

74- PASSARGE (E) et LENZ (W)

Syndrome of caudal regression in infants of diabetic mothers
observations of farther cases.

Pediatrics, Springfield, 1966, 37, n°4, p.672-675

75- PEDERSEN (LM), TYGSTRUP (I) et PEDERSEN (J).

Congenital malformations in newborn infants of diabetic
women. Correlation with maternal diabetic vascular compli-
cations.

Lancet LONDON 1964, 1, n°7343, May 23, p.1124-1126.

76- PETTERSON (F), OLDIN (G) et GUSTAUSON (KH)

Malformations graves multiples chez un enfant de mère dia-
bétique traitée par insuline et dibéine (dérivé de diguanide)
pendant la grossesse.

Acta Obstetri. gynec. Scand. 1970, 49, 385-387.

77- PFEIFFER (RA) et LENZ (W)

Malformations du squelette de la moitié inférieure du corps
chez les enfants de mère diabétique.

Mschr. Kinderheilk Juin 1968, 116, n°6, 221-222.

- 78- PRICE (DL), DOOLING (EC), RICHARDSON (EP)
Caudal dysplasia
Arch. Neurol. 23, 212-220, 1970.
- 79- PROD(HOM (LS)
L'enfant de mère diabétique
Gazette médicale de France PARIS 1969, 76, n°7, 5 Mars.
1321-1335.
- 80- REAM (JR), WEINGARTEN (PL), PAPPAS (AM)
Evaluation of the prenatal effects of massive doses of insulin
in rats.
Teratology 3, 29-32, 1970
- 81- REID (RA)
Diabetes and congenital abnormalities
Lancet 1970, 1 (7685) p.1030-1031.
- 82- RIEGEL (K)
Das kind der diabetischen mutter
Med. Klin. 1970, 65, p.483-487
- 83- RUBIN (A), MURPHY (DP)
Studies in human reproduction
J. of Pediat. 53, 579, 1958

- 84- RUNNER (MN)
Inheritance of susceptibility to congenital deformity :
metabolic clues provided by experiments with teratogenic
agents.
Pediatrics 23, 245-251, 1959
- 85- RUSNAK (SL) et DRISCOLL (SG)
Congenital spinal anomalies in infants of diabetic mothers
Pediatrics Springfield 1965. 35, n°6, p.989-995.
- 86- RUSSEL (HE) and AITKEN (GT)
Congenital absence of the sacrum and lumbar vertèbral with
prosthetic management. A survey of the litterature and pre-
sentation of fives cases.
J. Bone Joint Surg. 45 A. 501, 1963.
- 87- SCHACHTER (M)
Les enfants de mère diabétique. Point de vue pédo-psychia-
trique . La notion d'embryo et foetopathie diabétique.
Proscure Med. Déc.1971, 39, n°12- 11-16
- 88- SMITHBERG (M), RUNNER (MN)
Teratogenic effects of hypoglycemic treatments in imbred
strains of mice.
Amer. J. anat. 113, 479-489, 1963.

- 89- STERNE (J) (1963)
 Antidiabétique drugs and teratogenicity
 Lancet 1165.
- 90- TCHOBROUTSKY (C)
 Le foetus et le nouveau-né de mère diabétique
 Semaine des Hôpitaux de PARIS Pathologie et Biologie 1970.
 18, n°9, 10, p. 533-538.
- 91- THALHAMMER (O) et coll.
 Caudal regression beim Kindeiner 18 jährigen Frau mit
 Prâtdiabetes
 Zeitschrift Kinderheilk 1968, 102, 346-355.
- 92- TONDURY (G) et MUNTERNER (M)
 Malformations chez les enfants nés de mère diabétique.
 Raxis 2 Déc. 1969. 58, n°48, 1560-1564.
- 93- TONZ (O)
 L'embryopathie diabétique en tant que Pb pédiatrique
 Praxis, 6 Août 1959, 48, n°32. 721-726
- 94- WALANCE - OWEN - LILLEY (J)
 An insulin antagonist associated with plasma albumin
 Lancet 804, 1961

- 95- WALTERS (TR), HOLDER (TM)
 Neonatal hyperbilirubinemia and renal vein thromboses
 occurrence in a newborn infant of a diabetic mother
 Amer. J. Child. 1966, 111, 433
- 97- WARKANY, SCHRAFFANBERGER (E)
 Congenital malformations induced in rats by maternal
 nutritional deficiency : V effects of a purified diet lacking
 riboflavin.
 Proc. Soc. Exp. Biol. Médic. 54, 92694, 1943.
- 98- WATANABE (G), INGALLS (TH)
 Congenital malformations in the offspring of alloxan diabetic
 mice.
 Diabetes 12, 66-72, 1963.
- 99- WATSON (C)
 A follow up study of children born to diabetic mothers.
 Arch. Dis. Child. 1968, 43, 746.
- 100- WICKES (IG)
 Malformations fœtales consécutives à une insulinothérapie
 précoce dans une grossesse.
 Brit. Med. J. Oct. 1954, 32, n°4895, 1029-1030.

- 101- WILLIAM (DP) et NIXON
Agenesis of the sacrum
Surg. Gyneco. and Obst. 1957, 106, 84.
- 102- WILLIAMSON (DAJ)
A syndrom of congenital malformations, possibly due to
maternal diabetes.
Develpmt Med. and Child. Neurology, 1970, 12 , 145-152
- 103- WILSON (JJP) et WALLANCE - OWEN
Congenital deformities and insulin antagonism
Lancet LONDON, 1966, 2, n°7470, Oct.29, p.940-941.
- 104- WORM (M)
Embryopathie et mortalité périnatale chez les foetus de
mères diabétiques.
Zbl. Gynäk. Nov.1957, 79, n°48, 1853.
- 105-
Abnormalities of sacrum and femur in infants of diabetic
mothers
S. Af. Med. Journal, 12 nov.1966, 40, 992

106-

Malformations congénitales chez les nouveaux-nés de mères diabétiques.

Med. et Hyg. 16 Sept. 1964, 22 , 654- 749.

107-

Mère diabétique et enfant malformé

Med. mondiale , 22 février 1971, n°77, 39-40.

108-

ZAPP (E)

L'embryopathie diabétique

Arch. Kinder 1954, 149, n°3, 263-270

109-

ZWILLINGE

The effects of some hormones on development

Ann. New. Acad. Sci. 55, 196-202, 1952.

